

На правах рукописи

МАРТЬЯНОВ Евгений Михайлович

**ДИТИОФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
ЭНАНТИОЧИСТЫХ И РАЦЕМИЧЕСКИХ ОДНО- И МНОГОАТОМНЫХ
СПИРТОВ, ФЕНОЛОВ И АМИНОВ**

02.00.08 - химия элементоорганических соединений

**А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук**

Казань - 2013

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений и в лаборатории фосфорорганических соединений отдела химии элементоорганических соеди-

нений Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Научный руководитель:

доктор химических наук
Низамов Ильяс Саидович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Газизов Мукайтис Бариевич,
профессор кафедры органической химии
Казанского национального исследовательского
технологического университета

кандидат химических наук
Богданов Андрей Владимирович,
старший научный сотрудник лаборатории
фосфорсодержащих аналогов природных
соединений ФГБУН Института органической и
физической химии им. А. Е. Арбузова
Казанского научного центра РАН

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский государственный техно-
логический университет растительных поли-
меров

Защита состоится 6 июня 2013 г. в 14³⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук в ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, КГУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронный вариант автореферата размещен на сайте ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (www.kpfu.ru).

Отзывы на автореферат, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научная часть.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Кутырева М.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности. Во многих научных центрах происходит усиление интереса к структурным, химическим, физико-химическим и прикладным аспектам фосфорорганических соединений с хиральными центрами. В молекулах этих соединений хиральный центр может располагаться как у стереогенного атома фосфора, так и в заместителях. Среди фосфорорганических соединений особое место занимают дитиокислоты четырёхкоординированного атома фосфора, их аммониевые и металлические соли и S-эфиры, что обусловлено, прежде всего, их большой практической значимостью в качестве пестицидов, ингибиторов коррозии, антиоксидантов, присадок к смазочным маслам, экстрагентов и комплексонов. Для синтеза дитиокислот четырёхкоординированного атома фосфора с оптической активностью в диссертационной работе предложен подход, основанный на введении в их молекулы O- и N-заместители с асимметрическими атомами углерода. Подобные соединения можно синтезировать при дитиофосфорилировании выделенных из растений природных соединений, например, энантимерно чистых терпеновых спиртов и диолов. В то же время в научной литературе уделялось недостаточное внимание дитиофосфорилированию синтетических хиральных спиртов, энантимеры которых весьма дороги. В связи с этим синтез дитиокислот четырёхкоординированного атома фосфора и их солей, обладающих физиологической активностью, на основе дитиофосфорилирования рацемических спиртов в качестве дешёвого и доступного сырья, а также энантимерно чистых и рацемических спиртов и диолов, аминов и фармакофорных фенолов является **актуальным** в фундаментальном и практическом аспектах.

Целью работы является синтез новых дитиокислот четырёхкоординированного атома фосфора и их аммониевых солей, содержащих O- и N-заместители с асимметрическими атомами углерода.

Задачи работы включают изучение реакций тетрафосфордекасульфида и 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с энантимерно чистыми и рацемическими спиртами, аминами и их силиловыми производными, природными диолами и триолами, в том числе оптически активными, одно- и двухатомными фенолами и гидроксипиридинами с фармакофорными группами, установление биологической активности полученных соединений.

Научная новизна работы. Теоретическая значимость работы. Впервые в реакции тетрафосфордекасульфида с (R,S)-1-фенилэтанолом получены изомерные дитиофосфорные кислоты. Соотношение (S)-(-)- и (R)-(+)-изомеров в смеси дитиофосфорных кислот равно 1:1. Оптически активные дитиофосфорные кислоты синтезированы в реакциях (S)-(-)-1-фенилэтанола и (R)-(+)-1-фенилэтанола с тетрафосфордекасульфидом.

2,4-Диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфиды способны дитиофосфорилировать (R,S)-1-фенилэтанол с образованием изомерных O-1-фенилэтил(арил)дитиофосфоновых кислот. (S)-(-)-1-Фенилэтанол и (R)-(+)-1-фенилэтанол дитиофосфорилируются 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, содержащими арильные и ферроценильные заместители, образуя оптически активные O-1-фенилэтил(органил)дитиофосфоновые кисло-

ты. Полученные дитиофосфоновые кислоты образуют аммониевые соли с аммиаком и (S)-(-)-1-фенилэтиламином. (S)-1-Фенилэтиламмониевые соли (S)-O-1-фенилэтил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой и (S)-(-)-O-1-фенилэтил-4-феноксифенилдитиофосфоновой кислот сохраняют знак оптического угла. В цепочке превращений: (S)-(-)-1-фенилэтанол или (R)-(+)-1-фенилэтанол - O-1-фенилэтил(органил)дитиофосфоновые кислоты и их (S)-1-фенилэтиламмониевые соли - оптическая активность сохраняется. Впервые синтезированы S-триметилсилиловые эфиры O-1-фенилэтил(арил)дитиофосфоновых кислот с хиральным центром в O-заместителе в реакции триметил[(R,S)-1-фенилэтокси]силана с 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом.

Получены новые оптически активные и рацемические N,N'-бис(1-фенилэтил)диамидодитиофосфорные кислоты в результате дитиофосфорилирования (S)-(-)- и (R)-(+)-1-фенилэтиламинов и (R,S)-1-фенилэтиламина под действием тетрафосфордекасульфида. На основе реакции (R,S)-1-фенилэтиламина с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами синтезированы (R,S)-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфоновые кислоты. Впервые изучены реакции триметил[(R,S)-1-фенилэтиламино]силана, триметил[(S)-(-)-1-фенилэтиламино]силана и триметил[(R)-(+)-1-фенилэтиламино]силана с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, в результате которых синтезированы новые (R,S)-, N-(S)-(-)- и N-(R)-(+)-S-триметилсилил-N-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфонаты.

Впервые найдено, что парацетамол гладко дитиофосфорилируется 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами с образованием O-(4-N-ацетамидофенил)арилдитиофосфоновых кислот. Впервые получена O,O'-(изопропилиден-4,4'-добензол)-4,4'-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновая) кислота в реакции изопропилидендибензолдиола-4,4' с 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом в мягких условиях в бензоле. В результате изучения реакции 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с *E*-пинандиолом-3,4 синтезированы новые оптически активные *E,Z*-(3,4-пинанилендиокси)-3,4-диарилдитиофосфоновые кислоты. 2,4-Диферроценил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид реагирует с (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтарtratом с образованием (2*S*,3*S*)-O,O'-(1,4-диметокси-1,4-диоксобутан)бис(ферроценилдитиофосфоновой)-2,3 кислоты. В реакции диметил-(R,S)-тарtrата с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами получены (R,S)-O,O'-(1,4-диметокси-1,4-диоксобутан)-бис(арилдитиофосфоновые)-2,3 кислоты, превращённые в соответствующие диаммониевые соли. Впервые установлено, что дигидрохлорид этамбутола гладко реагирует с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, приводя к образованию дихлоридов N,N'-бис{2-[(арил)меркаптодитиофосфорилокси]-4-этилэтил}этандиамония-1,2. Найдены условия исчерпывающего дитиофосфорилирования всех трёх гидроксильных групп глицерина и гидрохлорида пиридоксина с (R,S)-O,O',O''-пропан-1,2,3-триил-1,2,3-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты и гидрохлорида 3-[(3,5-ди-*трет*-

бутил-4-гидроксифенил)меркаптодитиофосфорилокси]-4,5-бис-{[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)меркаптодитиофосфорилокси]метил}-2-метилпиридина, соответственно. Шести- и семичленные ацетонидные производные пиридоксина при взаимодействии с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами образуют дитиофосфоновые кислоты в виде внутренних солей. Показано, что пиридоксин по реакционной способности уступает своим ацетонидным производным по отношению к 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам.

Получена серия рацемических и энантиомерно чистых (*S*)-(-)- и (*R*)-(+)-1-фенилэтиламмониевых солей О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты и О,О-ди(2-*изо*-пропил-5-метилфен-1-ил)дитиофосфорной кислоты, синтезированной на основе дитиофосфорилирования тиомола под действием тетрафосфордекасульфида. Молекулярная структура (*R,S*)-1-фенилэтиламмониевой соли О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты установлена методом монокристаллического рентгеноструктурного анализа.

Практическая значимость работы состоит в разработке способов получения оптически активных и рацемических дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот и их аммониевых солей, обладающих биологической активностью. Прогнозирование по программе PASS показало, что полученные в работе соединения могут проявлять потенциальную биологическую активность в качестве акарицидов, инсектицидов, антимутагенов и ингибиторов ферментов. Дитиофосфонаты и бисдитиофосфонаты, синтезированные на основе парацетамола и этамбутола, мутагенной активностью практически не обладают по отношению к *Salmonella typhimurium* TA 100, являются генетически безопасными по отношению к *Salmonella typhimurium* TA 100, десмутагенные эффекты не проявляют и обладают незначительными биоантимутагенными свойствами. Дитиофосфоновые и бисдитиофосфоновые кислоты и их аммониевые соли обладают антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* и грибам рода *Candida*.

Личный вклад автора заключается в разработке способов получения оптически активных и рацемических дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот и их аммониевых солей, установлении структуры полученных соединений, обобщении полученных результатов и анализе литературных данных. Все экспериментальные результаты получены автором лично.

Методы исследования. В работе использованы следующие методы исследования: ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия, масс-спектрометрия электронного удара и химической ионизации, масс-спектрометрия MALDI TOF и ESI, газожидкостная хроматография, поляриметрия, методы скрининга биологической активности.

Положения, выносимые на защиту.

1) методы синтеза новых дитиофосфорных, дитиофосфоновых, диамиодитиофосфорных кислот, их аммониевых солей и S-силиловых эфиров с

асимметрическими центрами в органических заместителях на основе (*R,S*)- α -фенилэтанола, (*S*)-(-)- α -фенилэтанола, (*R*)-(+)- α -фенилэтанола, (*R,S*)- α -фенилэтиламина, (*S*)-(-)- α -фенилэтиламина, (*R*)-(+)- α -фенилэтиламина и их силиловых производных;

2) реакции парацетамола, *E*-пинандиола-3,4, диметил-(*R,S*)-тартрата, (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартрата и дигидрохлорида этамбутола с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами на основе, которых получены новые дитиофосфоновые и бисдитиофосфоновые кислоты, в том числе оптически активные;

3) продукты реакций исчерпывающего дитиофосфорилирования всех гидроксильных групп глицерина и гидрохлорида пиридоксина; дитиофосфоновые кислоты, полученные при взаимодействии шести- и семичленных ацетонидных производных пиридоксина с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами.

4) структуры продуктов реакций тетрафосфордекасульфида и 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов со спиртами, диолами, фенолами и аминами, содержащими хиральные центры.

Степень достоверности результатов. Научные результаты получены на основе экспериментальных материалов при использовании современных методов исследований. В диссертационной работе предложены новые решения проблемы дитиофосфорилирования хиральных спиртов, диолов и аминов, фармакофорных фенолов, которые имеют преимущество по сравнению с другими известными в литературе решениями данной проблемы, такими как введение стереогенного атома фосфора в молекулы органических соединений.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на итоговой научной конференции ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (2011 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Современная химия: интеграция науки, образования и экологии» (г. Казань, 2009 г.), 24-м международном симпозиуме по органической химии серы (г. Флоренция, Италия, 2010 г.), международной конференции «Первый кластер конференций ChemWasteChem» (г. С.-Петербург, 2010 г.), международной конференции «Renewable wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine» (г. С.-Петербург, 2011 г.), международном конгрессе, посвященном 150-летию теории Бутлерова строения органических соединений (г. Казань, 2011 г.), X и XI-ой научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского университета «Материалы и технологии XXI века» (2011 г., 2012 г.); III-ей региональной научно-практической конференции с международным участием «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений» (г. Казань, 2011 г.), V-ой Всероссийской конференции с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (г. Барнаул, 2012 г.) и 19-ой международной конференции по химии фосфора (г. Роттердам, Нидерланды, 2012 г.).

Список публикаций. Основное содержание диссертационной работы представлено в 17 публикациях, включая 5 статей в научных журналах, реко-

мендованных ВАК, тезисах 12 докладов, представленных на Всероссийских и международных конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертация включает введение, три главы, список цитированной литературы из 147 литературных ссылок, приложение, 7 таблиц и 40 рисунков. Глава 1 представляет собой обзор литературных данных по методам синтеза дитиокислот четырёхкоординированного атома фосфора, их солей и эфиров. Собственные результаты автора диссертационной работы обсуждены в главе 2. Проведенные эксперименты представлены в главе 3. В приложении приведены спектрограммы полученных соединений и таблицы.

Работа поддержана грантом РФФИ № 11-03-00264-а «Дитиофосфорильный синтон как основа для синтеза новых тиокислот четырёхкоординированного фосфора и их производных, в том числе с хиральными центрами» (научный руководитель проекта – доктор химических наук Низамов И.С.).

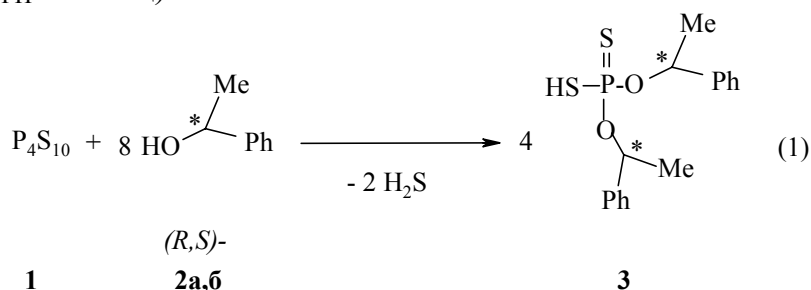
Автор работы благодарит научного руководителя доктора химических наук Низамова И.С. за внимание к работе, профессора Черкасова Р.А., обсуждавшего отдельные результаты работы, а также специалистов, проводивших регистрацию спектров и биологические испытания соединений: Литвинова И.А. Катаеву О.Н., Криволапова Д.Б. (рентгеноструктурные исследования), Сякаева В.В., Ктомас С.В., Аветисову К.В. (спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P); Вандюкова А.Е., Вандюкову Е.Е., Герасимову Т.П. (ИК спектры), Мусина Р.З., Ризванова И.Х., Шарафутдинову Д.Р. (масс-спектры); Ильинскую О.Н., Маргулис А.Б., Захарова И.С. (изучение мутагенных эффектов и генотоксичности), Антипова В.А., Саттарову Л.Ф., Никитину Е.В. (исследования на антимикробную активность).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

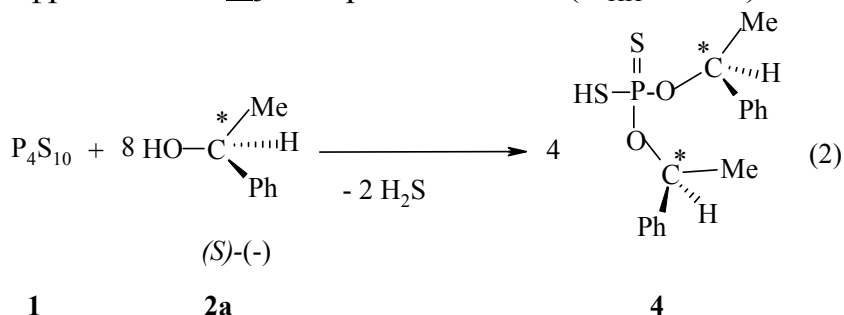
Дитиофосфорные кислоты и их аммониевые соли на основе дитиофосфорилирования рацемического и энантиомерно чистых 1-фенилэтанолов

Среди спиртов с асимметрическим атомом углерода одним из наиболее доступных является 1-фенилэтанол, который может служить удобным модельным соединением при изучении процессов дитиофосфорилирования. Установ-

лено, что при перемешивании суспензии тетрафосфордекасульфида **1** с (*R,S*)-1-фенилэтанолом **2a,b** при 20 °С в течение 2 ч в безводном бензоле реакция протекает не полностью. Продукт **3** в реакции (1) удалось получить при 50 °С в течение 2 ч при большом разведении в бензоле. О,О-Ди-(*R,S*)-(1-фенилэтил)дитиофосфорные кислоты **3** получены с выходом 65 %. По данным ГЖХ и спектров ЯМР продукт **3** образуются виде смеси 1:1 изомеров. В спектре ЯМР ^{31}P в бензоле соединений **3** имеются два одинаковых по интегральной интенсивности сигнала при δ_{P} 86.44 и 86.36 м.д. Валентные колебаний связи S-H дитиофосфорных кислот **3** проявляются в ИК спектре в виде полосы поглощения при ν 2313 cm^{-1} . Массовый пик m/z 339.1 молекулярного иона $[\text{M} + \text{H}]^+$ дитиокислот **3** содержится в масс-спектре химической ионизации (вычислено M 338.4). В спектре ЯМР ^1H соединений **3a,b** метильные протоны дают два дублета при δ_1 1.73 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц) и δ_2 1.91 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц). Метиновые протоны фрагмента CH_3CHOP соединений **3** проявляются в виде дублета кватретонов при δ 4.30 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц).



В развитие этих исследований нами изучена реакция тетрафосфордекасульфида **1** с (*S*)-(-)-1-фенилэтанолом **2a**. Эта реакция протекает в бензоле при 50 °С в течение 2 ч с образованием О,О-ди-(*S,S*)-(-)-(1-фенилэтил)дитиофосфорной кислоты **4** с выходом 67 %(реакция 2). Дитиокислота **4** является оптической активной ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -33.8°, с 0.475, C_6H_6). В спектре ЯМР ^{31}P в бензоле соединения **4** присутствует синглетный сигнал при δ_{P} 86.4 м.д. В отличие от смеси изомерных дитиокислот **3a,b** спектр ЯМР ^1H продукта **4** содержит один дублет от метильных протонов фрагмента CH_3CH при δ 1.93 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц).



Образование оптически активной О,О-ди-(*R,R*)-(+)-(1-фенилэтил)дитиофосфорной кислоты **6** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +32.3°, с 0.798, C_6H_6) происходит при нагревании суспензии тетрафосфордекасульфида **1** с (*R*)-(+)-1-фенилэтанолом **2b** в бензоле при 50 °С в течение 2 ч (реакция 3). В спектре ЯМР ^{31}P соединения **6** в бензоле содержится синглетный сигнал при δ_{P} 86.43 м.д.



Дитиофосфорилирование рацемического и энантиомерно чистых 1-фенилэтанолов и их силиловых производных 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами

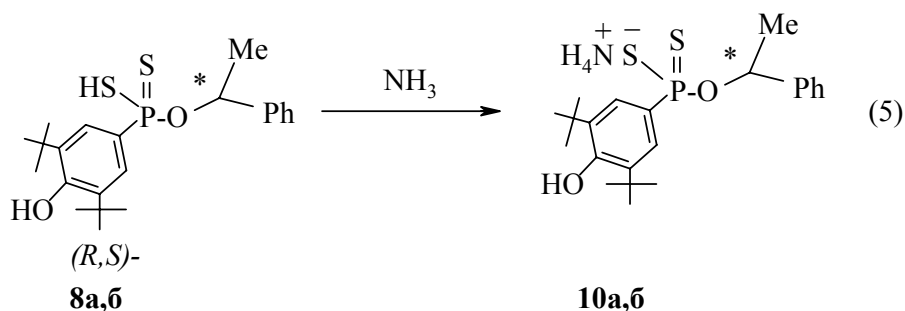
$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{Ar}-\text{P} \\ \text{S} \end{array} & \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{P}-\text{Ar} \\ \text{S} \end{array} & + \quad 2 \quad \text{HO} \begin{array}{c} \text{Me} \\ * \\ \text{C} \\ \text{Ph} \end{array} \\
 \text{7a,6} & & \text{2a,6}
 \end{array}
 \longrightarrow
 2 \quad \begin{array}{c} \text{HS} \\ \text{Ar}-\text{P} \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{P}-\text{O} \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{Me} \\ * \\ \text{C} \\ \text{Ph} \end{array} \quad (4) \\
 \text{8a,6} \\
 \text{9a,6}
 \end{array}$$

$\text{Ar} = \text{HO} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_3 \diagdown \end{array} \quad \text{7a, 8a,6}; \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{O-C}_6\text{H}_5 \quad \text{7b, 9a,6}$

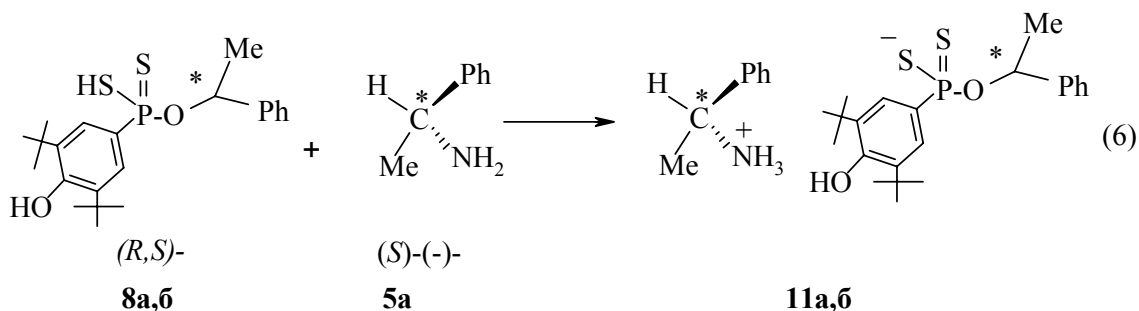
9

дитиокислот **9a,b** в масс-спектре электронного удара (рис. 13, приложение) соответствует массовый пик m/z 386.0 (вычислено M 386.0).

Аммониевые соли дитиокислот четырёхкоординированного атома представляют собой твёрдые вещества практически без запаха, удобные в экспериментальной работе. Они могут быть использованы для дальнейших превращений. В связи с этим показано, что реакция дитиофосфоновых кислот **8a,b** с аммиаком протекает в бензоле при 20 °С в течение 2 ч с образованием изомерных аммониевых солей О-(*R,S*)-1-фенилэтил-4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенилдитиофосфоновых кислот **10a,b** с выходом 97 % в виде бесцветных твёрдых веществ (реакция 5). В спектре ЯМР ^{31}P солей **10a,b** в бензоле имеется сигнал при δ_{P} 107.1. м.д. ИК спектр солей **10a,b** содержит полосу поглощения валентных колебаний группы H_4N^+ при ν 3435 cm^{-1} .

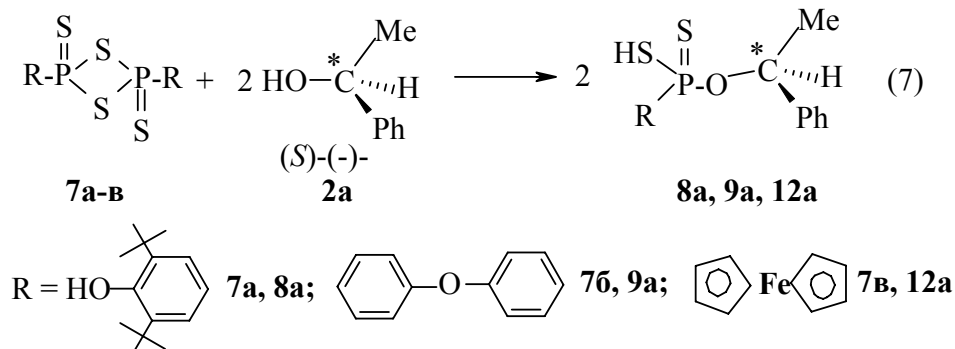


О-(*R,S*)-1-Фенилэтил-4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенилдитиофосфоновые кислоты **8a,b** введены во взаимодействие с (*S*)-(-)-1-фенилэтиламинами **5a** при 80 °С в течение 2 ч, что привело к образованию (*S*)-1-фенилэтиламмониевой соли О-(*R,S*)-1-фенилэтил-4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенилдитиофосфоновых кислот **11a,b** (реакция 6). Продукты **11a,b** очищены колоночной хроматографией (силикагель, элюент - бензол). Спектр ЯМР ^{31}P соединений **11a,b** в бензоле содержит сигнал при δ_{P} 106.4 м.д. В ИК спектре солей **11a,b** при ν 3419 cm^{-1} расположена широкая полоса поглощения валентных колебаний группы H_3N^+ . Массовый пик m/z 544 в масс-спектре электронного удара солей **11a,b** относится к молекулярному иону $[\text{M}]^+$ (вычислено M 543.8).

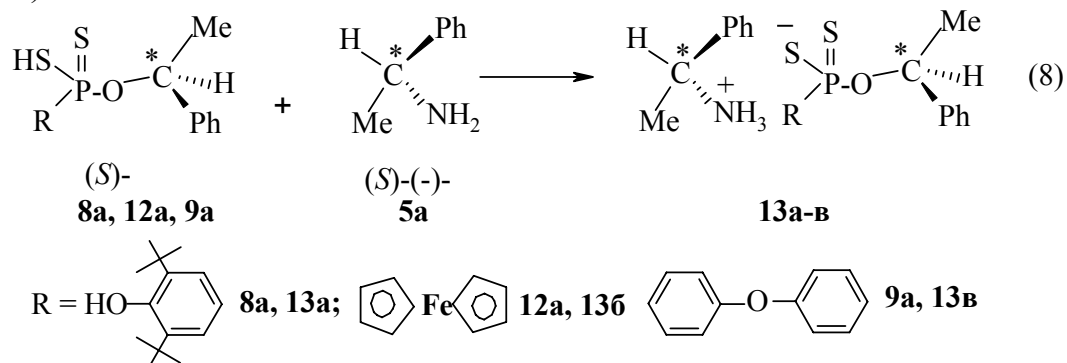


В реакцию с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами **7a-в** мы ввели (*S*)-(-)-1-фенилэтанол **2a** (бензол, 50 °С, 1 ч) и получили оптически активные (*S*)-О-1-фенилэтил(арил)дитиофосфоновые кислоты **8a** и **9a**, а также (*S*)-О-1-фенилэтилферроценилдитиофосфоновую кислоту **12a** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.6^\circ$, с 1.0, CHCl_3 для соединения **8a**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.5^\circ$, с 1.0, C_6H_6 для дитиокислоты **9a** и $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.5^\circ$, с 1.0, C_6H_6 для продукта **12a**) (выходы 70-88 %, реакция 7). В спектрах

ЯМР ^{31}P в бензоле дитиокислот **8a**, **9a** и **12a** имеются синглетные сигналы при δ_{P} 88.1, 85.0 и 88.3 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^1H дитиокислоты **8a** находится один дублет при δ 1.46 м.д. от метильных протонов группы CH_3CHO ($^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц). Масс-спектры MALDI TOF (матрица – *n*-нитроанилин, C_6H_6) соединений **8a** и **12a** содержат массовые пики m/z 424.1 и 402.1 их молекулярных ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$ и $[\text{M}]^+$, соответственно.



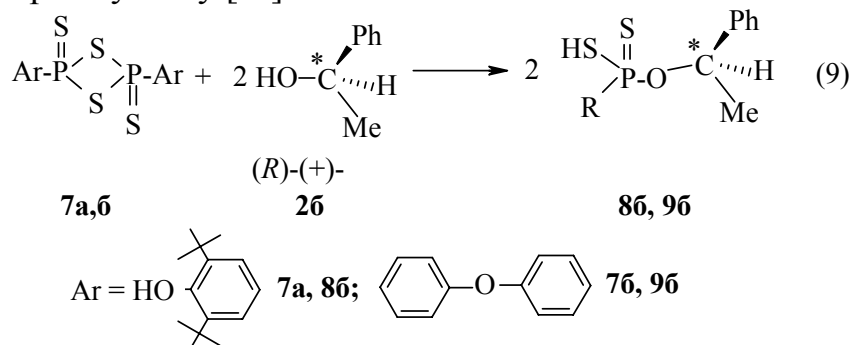
С целью синтеза нерацемических аммониевых солей дитиокислот фосфора полученные в реакции (7) оптически активные дитиофосфоновые кислоты можно ввести в реакцию с энантиомерно чистыми первичными аминами. В реакциях дитиофосфоновых кислот **8a**, **12a** и **9a** с (S)-(-)-1-фенилэтиламин **5a** (бензол, 20 °С, 1 ч) выделены оптически активные (S)-1-фенилэтиламмониевые соли (S)-O-1-фенилэтил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой кислоты **13a** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -23.7°, с 1.0, C_6H_6), (S)-O-1-фенилэтил(ферроценил)-дитиофосфоновой кислоты **13b** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +2.8°, с 1.0, C_6H_6) и (S)-(-)-O-1-фенилэтил-4-феноксифенил-дитиофосфоновой кислоты **13в** (выходы 73-90 %, реакция 8).



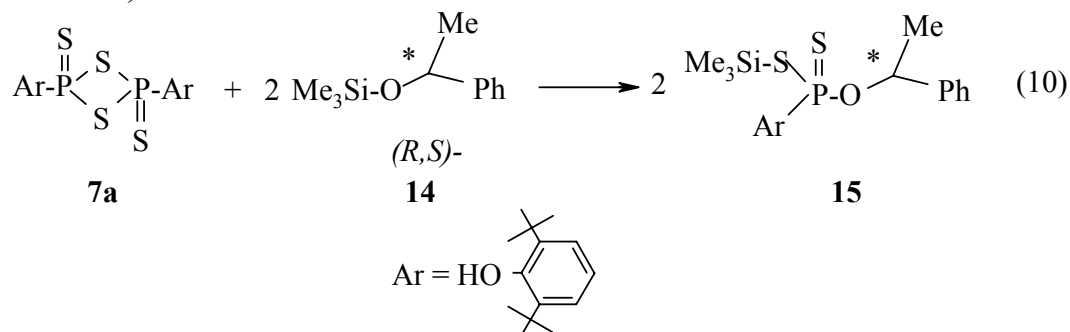
В спектрах ЯМР ^{31}P солей **13a** и **13b** в бензоле наблюдаются синглетные сигналы при δ_{P} 106.3 и 106.6 м.д., соответственно. ИК спектр соли **13a** содержит полосу поглощения при ν 3617 cm^{-1} валентных колебаний группы H_3N^+ . Присутствие двух дублетов при δ 1.41 и 2.06 м.д., относящихся к метильным протонам двух эфирных групп у атомов кислорода (CH_3CHO , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц) и азота (CH_3CHN , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц) в спектре ЯМР ^1H соли **13a**, подтверждает присоединение аминного фрагмента к дитиокислоте **8a**.

2,4-Диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфиды **7a,б** при взаимодействии с (R)-(+)-1-фенилэтанолом **2b** (бензол, 50 °С, 1 ч) в образуют оптически активные (R)-O-1-фенилэтил(арил)дитиофосфоновые кислоты **8b** ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -10.1°, с

1.27, C₆H₆) и **9b** ([α]_D²⁵ -26.0°, с 1.0529, C₆H₆) с выходами 69-71 % (реакция 9). В спектрах ЯМР ³¹P в бензоле (*R*)-дитиокислот **8b** и **9b** имеются по одному сигналу при δ_p 88.1 и 85.1 м.д., соответственно, которые практически совпадают с сигналами (*S*)-изомеров **8a** и **8b**. Масс-спектр MALDI TOF соединения **9b** (матрица – *n*-нитроанилин, C₆H₆) содержит массовый ион *m/z* 386.9, соответствующий молекулярному иону [M]⁺.



Первичные хиральные спирты могут быть введены в реакции дитиофосфорилирования и в модифицированной форме, например, в виде их силиловых производных. Алкоксисиланы, содержащие хиральные центры в алкоксильном заместителе, в реакции с сульфидами фосфора ранее не вводились. Между тем развитие этого направления может открыть путь к нерацемическим *S*-силиловым эфирам дитиокислот фосфора. С этой целью нами исследована реакция 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида **7a** с триметил[(*R,S*)-1-фенилэтокси]силаном **14** (бензол, 80 °С, 2 ч, реакция 10).

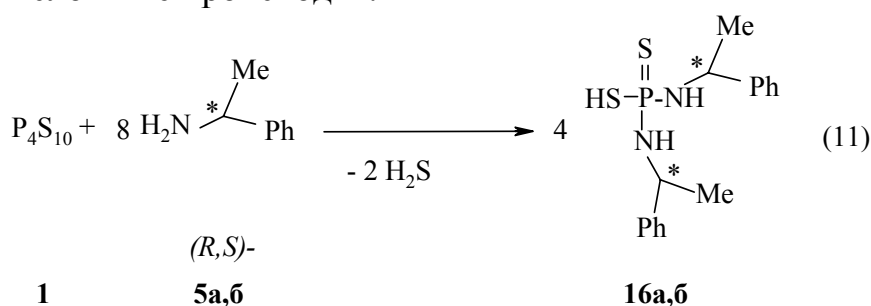


Установлена, таким образом, более низкая реакционная способность алкоксисилана **14** по сравнению с исходным спиртом **2a,b** по отношению к 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфиду **7a** (50 °С, 1.5 ч, см. реакцию 4). В спектре ЯМР ³¹P смеси изомерных *S*-силилдитиофосфонатов **15** (выход 80 %) в бензоле наблюдаются два сигнала при δ_p 75.6 и 78.7 м.д. в соотношении 1:1. Спектр ЯМР ¹H соединений **15** содержит 2 интенсивных синглета при δ 0.34 и 0.45 м.д., принадлежащих метильным протонам группы (CH₃)₃Si. Молекулярному иону [M]⁺ продуктов **15** в масс-спектре электронного удара соответствует массовый пик *m/z* 494.

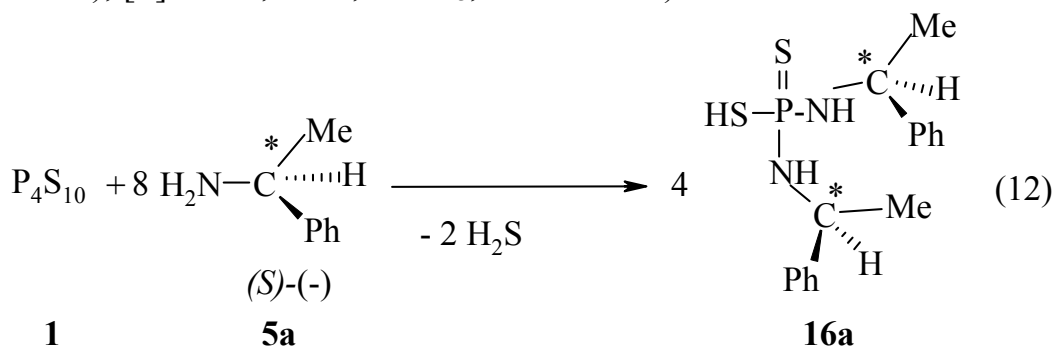
Диамидодитиофосфорные кислоты и их аммониевые соли на основе дитиофосфорилирования

рацемического и энантимерно чистых 1-фенилэтиламинов

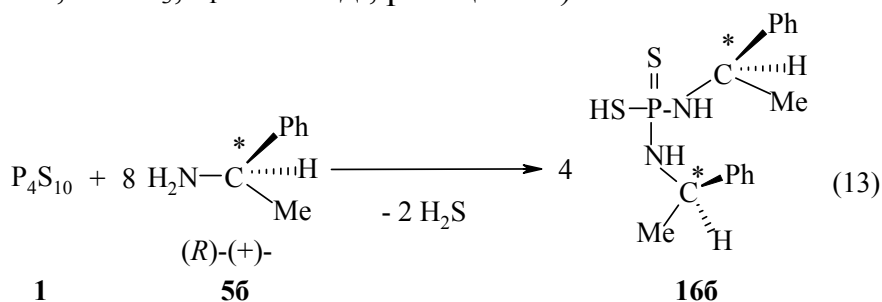
Химическое поведение первичных хиральных аминов по отношению к тетрафосфордекасульфиду до наших работ оставалось неисследованным. Найдено, что тетрафосфордекасульфид **1** реагирует с (*R,S*)-1-фенилэтиламином **5a,b** в бензоле при 35 °С в течение 1.5 ч с образованием кристаллических (*R,S*)-*N,N'*-бис(1-фенилэтил)диамидодитиофосфорных кислот **16a,b** (реакция 11). В спектре ЯМР ³¹P соединений **16a,b** в бензоле содержится уширенный сигнал при δ_P 80.1 м.д., что соответствует химическим сдвигам *N*-амидодитиофосфонатов. В ИК спектре дитиокислот **16a,b** находятся 2 широкие полосы поглощения при ν 3666 и 3398 см⁻¹, характерных для свободных и связанных валентных колебаний группы Н₂Н, и слабые полосы поглощения при ν 2558 и 2478 см⁻¹ валентных колебаний связи S-H свободного и связанного характера. Таким образом, в реакции (11) образования аммониевой соли диамидодитиофосфорной кислоты не происходит.



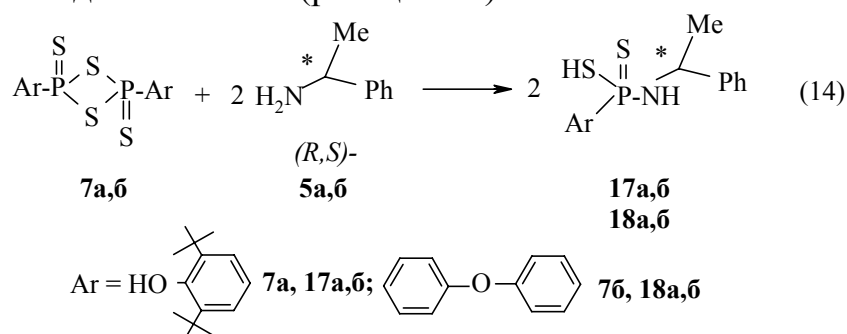
Реакция тетрафосфордекасульфида **1** с (*S*)-(-)-1-фенилэтиламином **5a** (бензол, 20 °С, 3 ч) протекает с образованием кристаллической оптически активной (*S,S*)-(-)-*N,N'*-бис(1-фенилэтил)диамидодитиофосфорной кислоты **16a** (выход 92 %), [α]_D²⁰ -6°, с 0.7, CHCl₃, δ_P 79.6 м.д.).



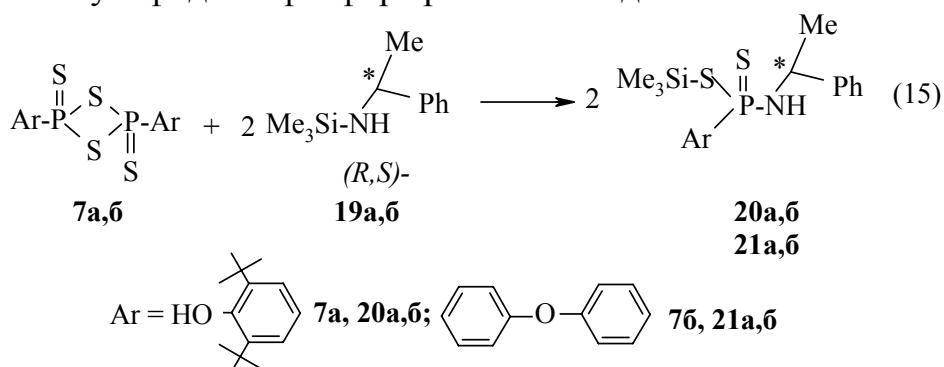
В аналогичных условиях (бензол, 20 °С, 3 ч) реакция тетрафосфордекасульфида **1** с (*R*)-(+)-1-фенилэтиламином **5b** приводит к твёрдой оптически активной (*R,R*)-(+)-*N,N'*-бис(1-фенилэтил)диамидодитиофосфорной кислоты **16b** ([α]_D²⁰ +8°, с 0.3, CHCl₃, δ_P 80.1 м.д., реакция 13).



В литературе недавно была изучена реакция 2,4-диферроценил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида с первичными хиральными аминами (Karakus M., 2011). В то же время спектральные характеристики изомерных амидодитиофосфоновых кислот, которые можно синтезировать в реакциях рацемического 1-фенилэтиламина с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами с арильными заместителями у атома фосфора, оставались неизвестными. С этой целью мы провели реакцию 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов **7a,б** с (*R,S*)-1-фенилэтиламинами **5a,б** (бензол, 20 °С, 1 ч), которая завершилась образованием кристаллических (*R,S*)-N-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфоновых кислот **17a,б** и **18a,б** (δ_p 78.3 и 78.6 м.д., ν 3472 и 3302 см⁻¹ - валентные колебания группы H₂N, ν 2530 и 2465 см⁻¹ - валентные колебания связи S-H) с выходами 95-96 % (реакция 14).



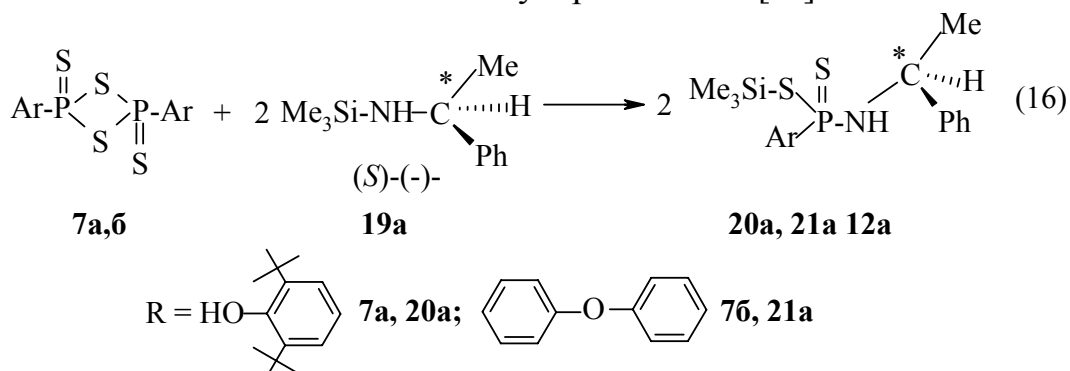
Силиловые производные первичных аминов с хиральным атомом углерода в реакции с сульфидами фосфора ранее не вводились.



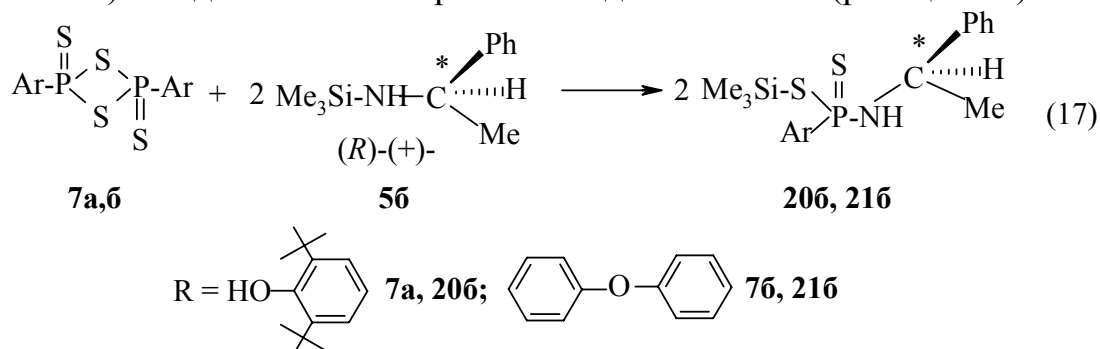
Установлено, что реакция 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов **7a,б** с триметил[(*R,S*)-1-фенилэтиламино]силаном **19a,б** (бензол, 20-30 °С, 1-1.5 ч) приводит к кристаллическим (*R,S*)-S-триметилсил-ил-N-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфонатам **20a,б** (δ_p 79.65 и 79.55 м.д. в соотношении 1:1) и **21a,б** (δ_p 76.82 и 77.00 м.д.) в виде смеси изомеров выходами 80-93 % (реакция 15). Протоны группы (CH₃)₃Si в спектре ЯМР ¹H соединений **21a,б** в CDCl₃ проявляются в виде двух интенсивных сигналов при δ_1 0.453 и δ_2 0.457 м.д.

Триметил[(*S*)-(-)-1-фенилэтиламино]силан **19a** при взаимодействии с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами **7a,б** (бензол, 30-50 °С, 1.5-2 ч) образует кристаллические (*S*)-S-триметилсил-ил-N-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфонаты **20a** (δ_p 70.65 и 70.52 м.д. в соотношении 1:1) и **21a** (δ_p 76.86

и 76.96 м.д., реакция 16). В масс-спектре электронного удара соединения **20a** имеется массовый пик m/z 494.0 молекулярного иона $[M]^{+}$.



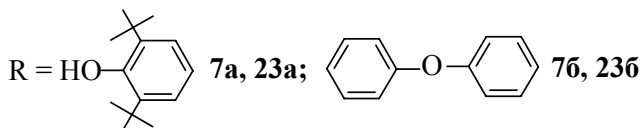
В реакции триметил[(*R*)-(+)-1-фенилэтиламино]силана **56** с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами **7a,б** (30-45 °С, 2 ч) образуются твёрдые (*R*)-*S*-триметилсилил-N-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфонаты **206** (δ_r 79.52 и 79.06 м.д. в соотношении ~1:1) и **216** (δ_r 76.85 и 77.02 м.д. в соотношении 1:0.3) в виде смеси изомеров с выходами 80-93 % (реакция 17).



Полученные *S*-силиламидодитиофосфонаты могут быть использованы для введения хирального фрагмента $\text{S}=\text{P}-\text{N}-\text{C}^*$ в молекулы органических соединений с целью получения биологически активных соединений.

Дитиофосфорилирование парацетамола

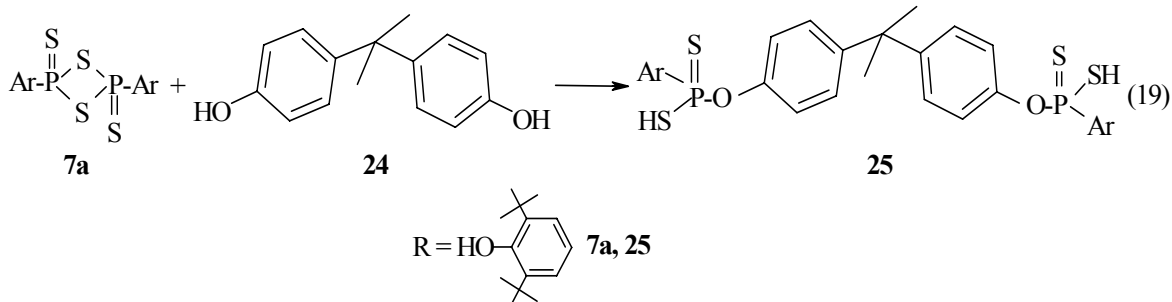
Биологически активные дитиофосфоновые кислоты могут быть получены при введении лекарственных препаратов на основе функционально-замещённых фенолов в реакции с сульфидами фосфора. Установлено, что парацетамол дитиофосфорилируется 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами **7a,б** в бензоле при 20 °С (соединение **7a**) или при 45 °С в течение 1 ч (реагент **76**) с образованием кристаллических *O*-(4-*N*-ацетаминофенил)арилдитиофосфоновых кислот **23a** (δ_r 89.7 м.д., m/z 451.26 $[M]^{+}$) и **23б** (δ_r 78.9 м.д., m/z 415.91 $[M]^{+}$) (выходы до 87 %, реакция 18).



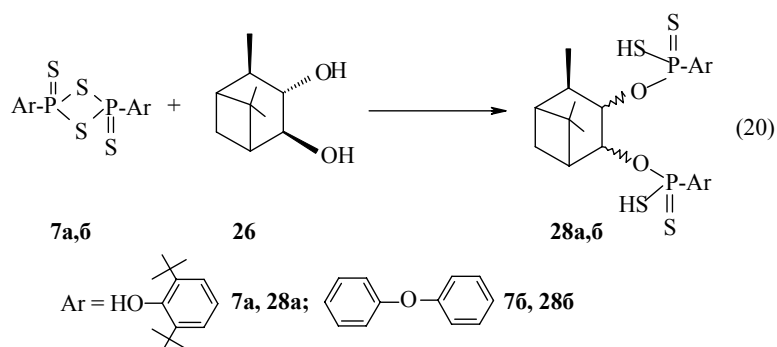
Полоса поглощения валентных колебаний связи C=O амидной группы соединений **23a,б** находится в области ν 1629-1661 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹³C дитиокислоты **23б** в ацетоне-d₆ в режиме ¹³C-{¹H} карбонильный атом углерода амидной группы проявляется в виде синглета при δ 167.4 м.д.

Дитиофосфорилирование двухатомных спиртов и фенолов

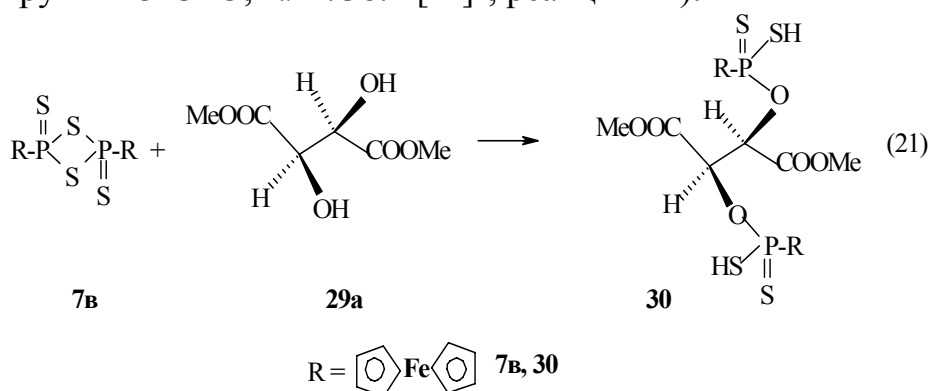
В ряду диолов изопропилидендибензолдиол-4,4', имеющий гибкий изопропилиденовый мостик с терминальными НО-группами, в реакции с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами может привести к открытоцепным бисдитиофосфоновым структурам. Установлено, что взаимодействие изопропилидендибензолдиола-4,4' **24** с 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом **7a** (бензол, 50 °С, 1 ч) завершается образованием кристаллической О,О'-(изопропилиден-4,4'-дибензол)-4,4'-бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты **25** (δ_r 80.7 м.д., ν 2409 см⁻¹ - валентные колебания связи Н-S, реакция 19).



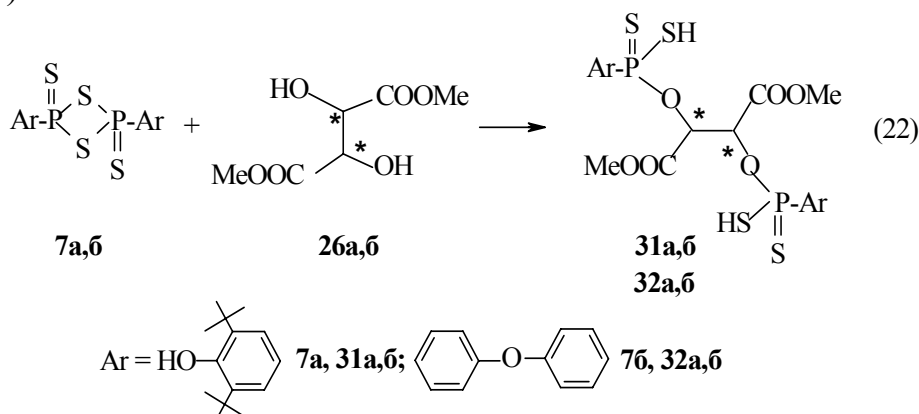
В ряду природных циклических монотерпеновых диолов особое значение представляют пинандиолы-3,4, на основе оптически активных изомеров которых могут быть синтезированы биологически активные бисдитиофосфоновые кислоты. Установлено, что реакция с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида **7a,б** с *E*-пинандиолом-3,4 **26** (бензол, 20-50 °С, 1 ч) приводит к оптически активным *E,Z*-(3,4-пинанилендиокси)-3,4-диарилдитиофосфоновым кислотам **28a** ($[\alpha]_D^{22} -10.9^\circ$, с 1.0, C₆H₆; δ_D 89.5 и 86.8 м.д. в соотношении 47:53 в CHCl₃) и **28б** ($[\alpha]_D^{22} -4.6^\circ$, с 1.0, C₆H₆; δ_D 87.0 и 84.3 м.д. в соотношении 45:55) (выходы 93-97 %, реакция 20). Масс-спектр электронного удара соединения **28б** содержит массовый пик m/z 699.4, соответствующий молекулярному иону $[M]^+$.



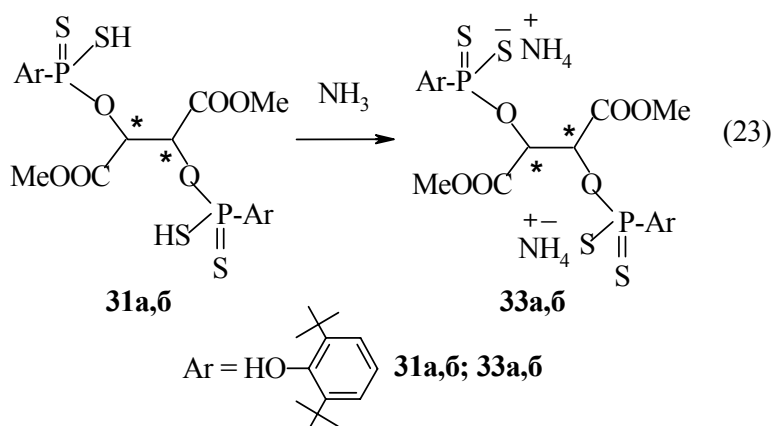
Установлено, что (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтарtrat **29a** реагирует 2,4-диферроценил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом **7в** (бензол, 50 °С, 1 ч) с образованием (2*S*,3*S*)-*O,O'*-(1,4-диметокси-1,4-диоксобутан)бис(ферроценилдитиофосфоновой)-2,3 кислоты **30** (выход 63 %, δ_{P} 95.4 м.д., ν 1776 cm^{-1} – валентные колебания группы $\text{O}=\text{C}$, m/z 738.2 $[\text{M}]^+$, реакция 21).



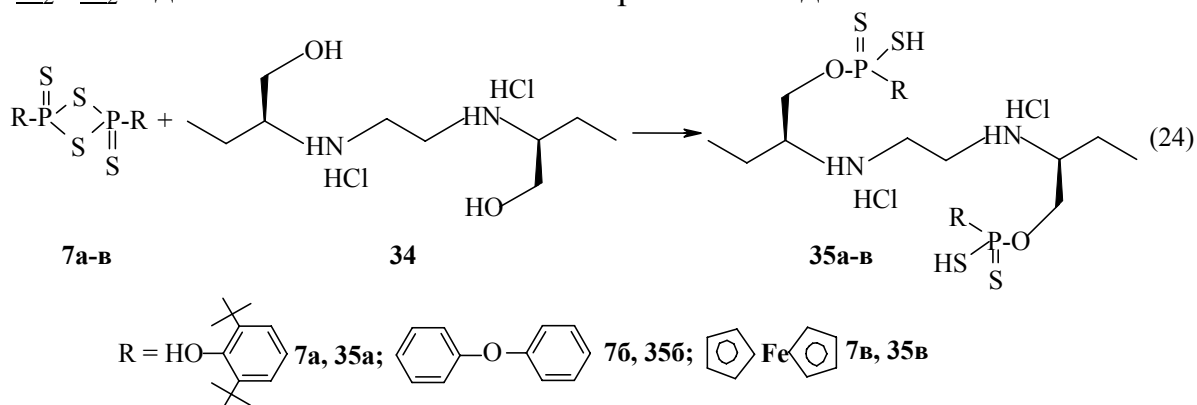
Диметил-(*R,S*)-тарtrat реагирует с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами **7a,b** (бензол, 50 °С, 2 ч) с образованием твёрдых (*R,S*)-*O,O'*-(1,4-диметокси-1,4-диоксобутан)бис(арилдитиофосфоновых)-2,3 кислот **31a,b** (δ_{P} 93.9 м.д.) и **32a,b** (δ_{P} 91.0 м.д.) в виде смеси изомеров с выходами 74-88 % (реакция 22).



Нами синтезирован кристаллический (*R,S*)-*O,O'*-(1,4-диметокси-1,4-диоксобутан)бис(4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенилдитиофосфонат)-2,3 диамония **33a,b** (δ_{P} 115.2 и 114.0 м.д. в соотношении 3:1) с выходом 83 % при барботаже аммиака через раствор дитиокислоты **31a,b** в бензоле при 20 °С в течение 1 ч (реакция 23).



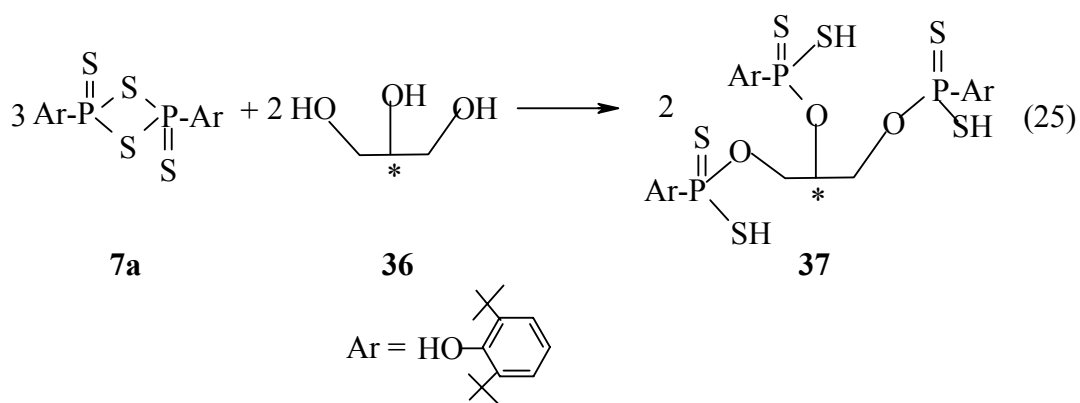
Среди лекарственных препаратов на основе хиральных диолов мы ввели этамбутол (противотуберкулёзный препарат) в виде дигидрохлорида, т.е. дихлорид $(S),(R^*,R^*)$ -N,N'-ди(2-гидрокси-1-этилэтил)этандинаммония-1,2 **34** в реакцию с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами **7a,b** (бензол, 20-50 °C, 1 ч) с образованием кристаллических дихлоридов $[(S),(R^*,R^*)$ -N,N'-бис{2-[(арил)- и ферроценил]меркаптодифосфорилокси}-4-этилэтил}этандинаммония-1,2 **35a-b** (δ_p 93-97 м.д.) с выходами до 87 % (реакция 24). В спектре ЯМР ^1H соединения **35b** в ацетоне- d_6 метиленовые протоны фрагмента $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ дают интенсивный синглет при δ 4.30 м.д.



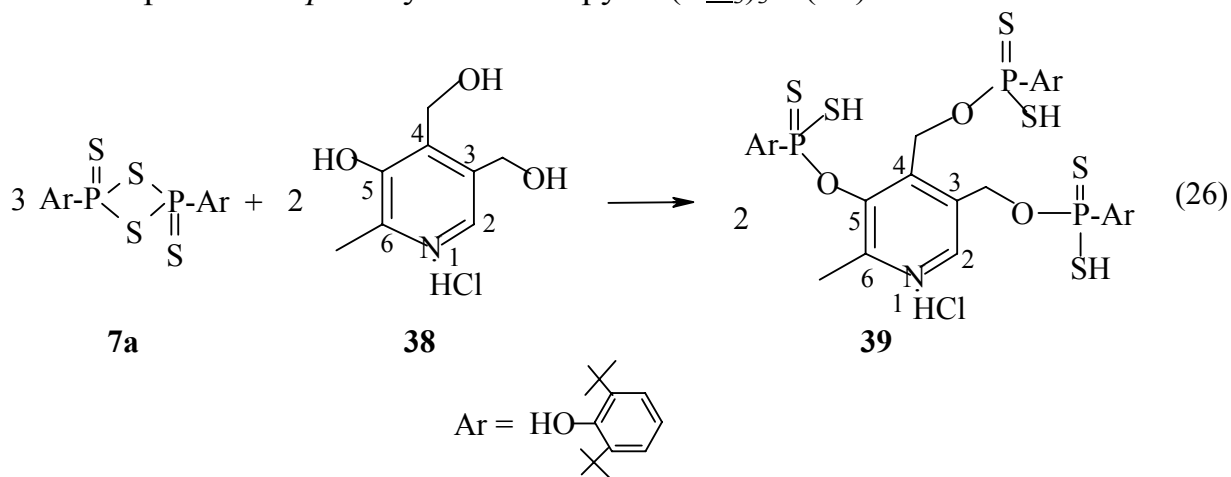
Масс-спектр MALDI TOF дитиоокислоты **35a** (матрица – *n*-нитроанилин, C_6H_6) содержит массовый пик m/z 874 молекулярного иона $[\text{M}]^+$.

Дитиофосфорилирование трёхатомных спиртов и фенолов

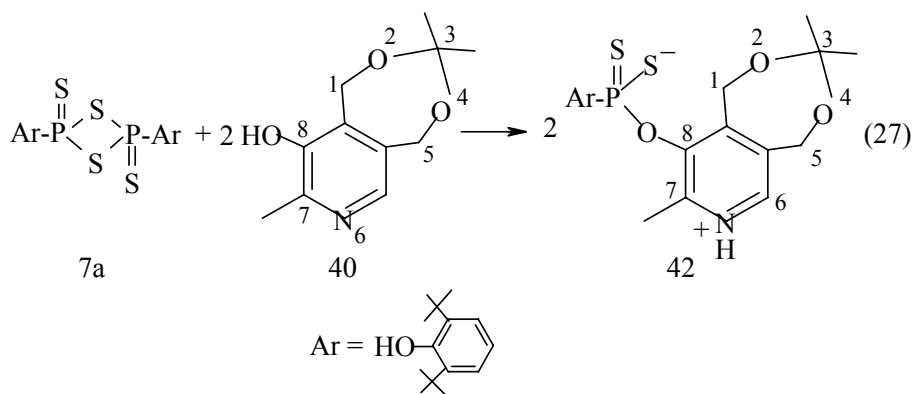
Среди природных трёхатомных спиртов глицерин, содержащий асимметрический атом C^2 , может служить основой для создания новых трис(дитиофосфоновых) кислот с потенциальной биологической активностью. Взаимодействие глицерина **36** с 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом **7a** в мольном соотношении 2:3 (бензол, 60 °C, 1 ч) протекает с участием всех трёх HO -групп и образованием кристаллической (R,S) -O,O',O''-пропан-1,2,3-триил-1,2,3-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенилдитиофосфоновой) кислоты **37** (выход 82 %, δ_p 89.9 м.д., ν 2406 cm^{-1} - валентные колебания связи S-H, реакция 25).



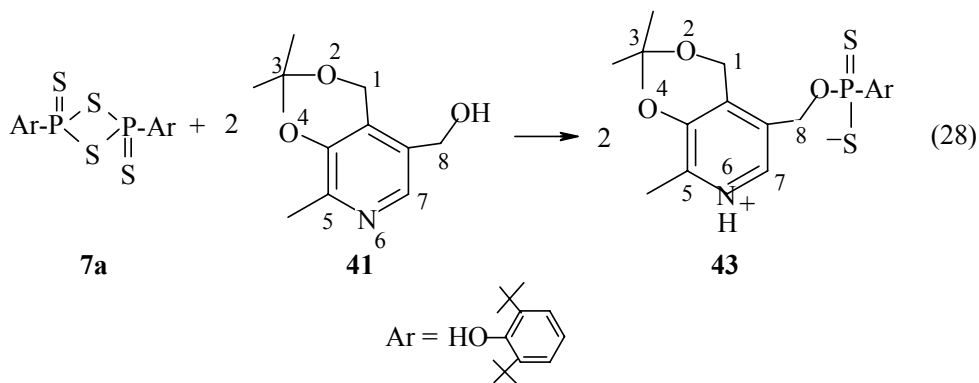
Среди природных триолов наиболее известным является пиридоксин (витамин-В₆). Присутствие в его молекуле различных по реакционной способности алифатических и фенольной НО-групп в реакциях дитиофосфорилирования может привести к смеси продуктов. В связи с этим мы установили оптимальные условия исчерпывающего дитиофосфорилирования всех НО-групп гидрохлорида 3,4-ди(гидроксиметил)-6-метилазинола-5 **38** под действием 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида **7a** (бензол, 80 °С, 2 ч) и получили кристаллический гидрохлорид 5-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)меркаптодитиофосфорилокси]-3,4-бис-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)меркаптодитиофосфорилокси]метил}-6-метилпиридиния **39** (δ_r 93.1 м.д., реакция 26). В спектре ЯМР ¹Н в CDCl₃ соединения **39** имеются 3 интенсивных сигнала при δ 1.46, 1.47 и 1.48 м.д. от метильных протонов *трет*-бутильных групп (CH₃)₃C (Ar).



При функционализации многоатомных спиртов и фенолов с вицинальным расположением НО-групп зачастую используют ацетоновую защиту. Ацетонидные производные пиридоксина **40** и **41** содержат по одной НО-группе различного характера. Установлено, что взаимодействие 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида **7a** с 3,3,7-триметил-1Н,3Н,5Н-2,4-диоксепин[5,6-е]азином-8 **40**, имеющего фенольную НО-группу (хлороформ, 30 °С, 1 ч), протекает с образованием кристаллического 3,3,7-триметил-8-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дитиофосфонатокси]-1Н,3Н,5Н-2,4-диоксепин[5,6-е]азиния **42** в виде внутренней соли с выходом 92 % (δ_r 112 м.д., ν 3233 см⁻¹ - валентные колебания связей Н-Н⁺, реакция 27).



2,4-Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид **7a** реагирует с 8-гидроксиметил-3,3,5-триметил-1H,3H-2,4-диоксино[5,4-d]азином **41**, содержащим фрагмент CH₂-OH (хлороформ, 30 °С, 1 ч), приводя к твёрдому 8-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дитиофосфонато-ксиметил]-3,3,5-триметил-1H,3H-2,4-диоксино[5,4-d]азинию **43** (δ_r 111.8 м.д., внутренняя соль, реакции 28). Две полосы поглощения при ν 3437 и 3211 см⁻¹ в ИК спектре соединения **43** относятся к валентным колебаниям группы HN⁺. В спектре ЯМР ¹H продукта **43** (CDCl₃) находится дублет при δ 5.49 м.д. от метиленовых протонов группы POCH₂ (³J_{PH} 28.0 Гц).



Таким образом, пиридоксин по реакционной способности уступает своим ацетонидным производным по отношению к 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам.

Аммониевые соли дитиофосфорных кислот на основе рацемического и энантимерно чистых 1-фенилэтиламина

С точки зрения фундаментальной химии представляется важным изучить молекулярную структуру аммониевых солей дитиофосфорных кислот, содержащих асимметрические центры. С этой целью в реакции (*R,S*)-1-фенилэтиламина **5a,б** с О,О-диэтилдитиофосфорной кислотой **12** (бензол, экзотермический эффект) получена (*R,S*)-1-фенилэтиламмониевая соль О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты **45a,б** (выход 91 %, δ_r 110.1 м.д., реакция 29). Молекулярная структура солей **13a,б** установлена методом монокристаллического рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

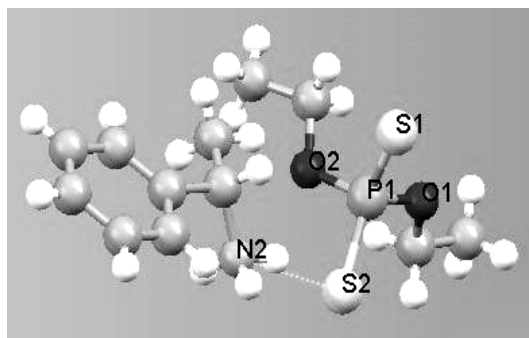
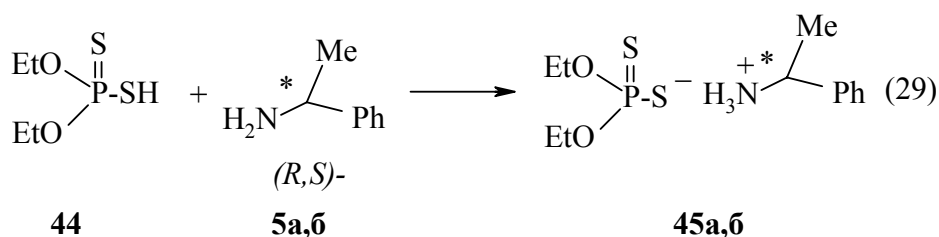
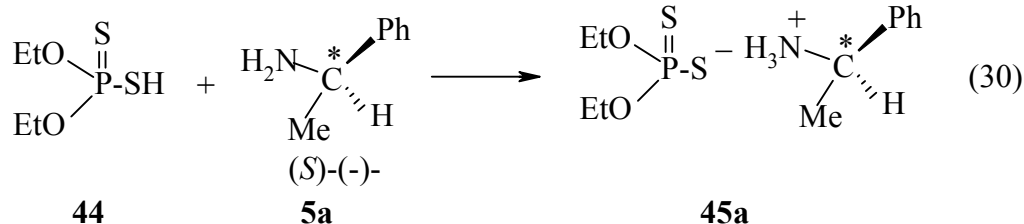
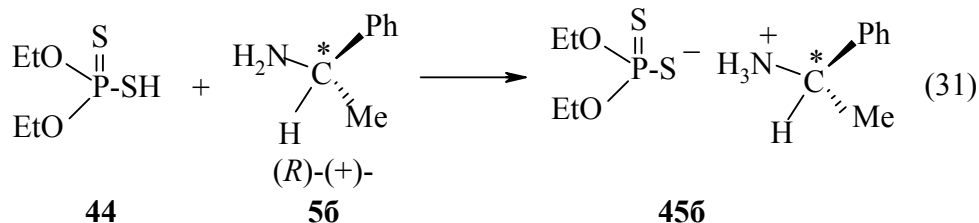


Рис. 1. Молекулярная структура (R,S) -1-фенилэтиламмониевой соли О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты **45a,б**

(S) -(-)-1-Фенилэтиламмониевая соль О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты **45a** синтезирована при взаимодействии (S) -(-)-1-фенилэтиламина **5a** с О,О-диэтилдитиофосфорной кислотой **44** (бензол, 20 °С, 1 ч) (реакция 30).

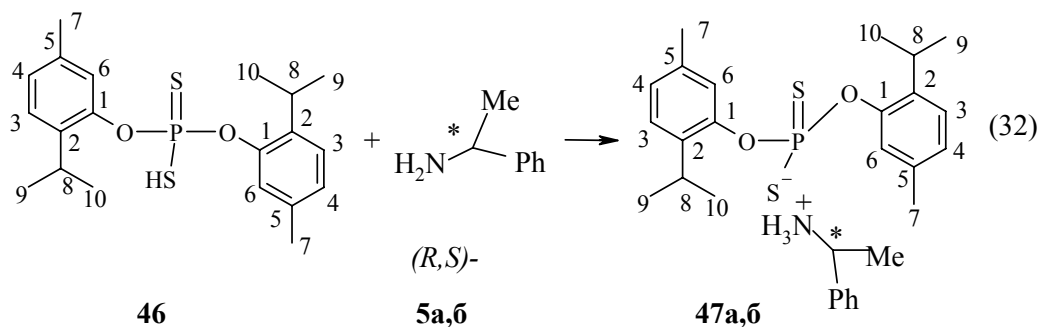


В аналогичных условиях взаимодействие О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты **44** с (S) -(-)-1-фенилэтиламином **5a** завершилось образованием (R) -(+)-1-фенилэтиламмониевой соли О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты **45б** (реакция 31).

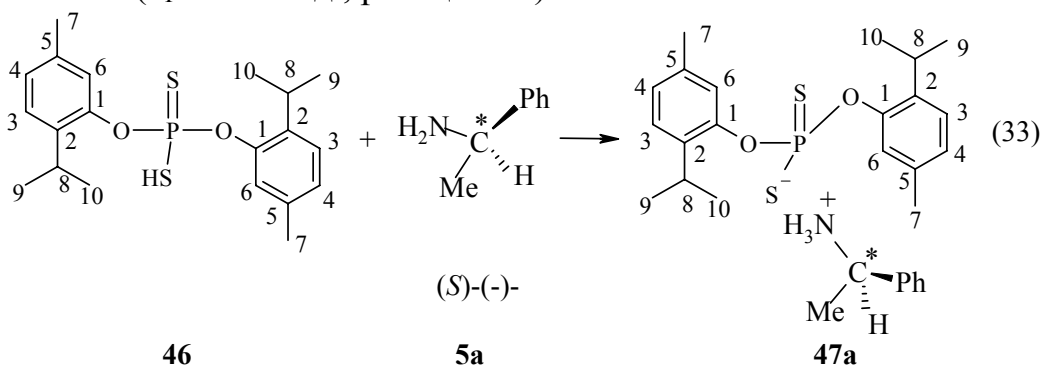


В нашей исследовательской группе на основе реакции тимола (одного из наиболее доступных и дешёвых ароматических монотерпеновых спиртов) с тетрафосфордекасульфидом (бензоле, 50 °С, 2 ч) недавно получена О,О-ди(2-*изо*-пропил)-5-метилфен-1-илдитиофосфорная кислота **46** (Низамов И.С., Черкасов Р.А., Софронов А.В., 2010 г.), которую мы вводили в реакцию с (R,S) -1-фенилэтиламином **5a,б** с образованием смеси изомерных (R,S) -1-фенилэтиламмониевых солей О,О-ди(2-*изо*-пропил-5-метилфен-1-ил)дитиофосфорной ки-

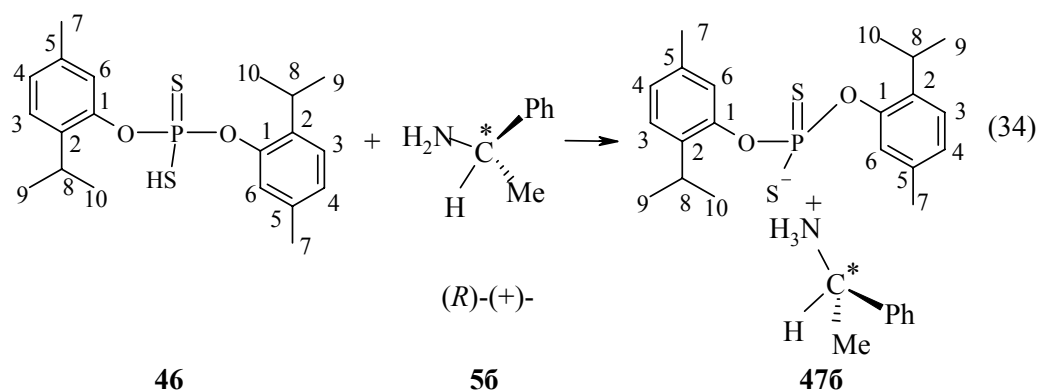
слоты **47a,б** (выход 75 %, δ_r 105.64 и 106.09 м.д. в соотношении 1:1, реакция 32).



В этих же условиях получена (*S*)-(-)-1-фенилэтиламмониевая соль О,О-ди(2-*изо*-пропил-5-метилфен-1-ил)дитиофосфорной кислоты **47a** при взаимодействии дитиокислоты **46** с энантимерно чистым изомером (*S*)-(-)-1-фенилэтиламином **5a** (δ_r 104.4 м.д., реакция 33)



Ряд изомерных солей дитиокислоты **46** дополнен (*R*)-(+)-1-фенилэтиламмониевой солью **47б** (δ_r 105.2 м.д., выход 75 %), которую мы синтезировали в реакции дитиокислоты **46** с (*R*)-(+)-1-фенилэтиламином (бензол, 50 °С, 1 ч, реакция 34).



Таким образом, реакции дитиофосфорных кислот природного и синтетического происхождения с рацемическими и энантимерно чистыми изомерами хиральных аминов открывают путь к соответствующим аммониевым солям, среди которых могут быть найдены вещества с биологической активностью.

Биологическая активность оптически активных и рацемических дитиокислот четырёхкоординированного атома фосфора и их аммониевых солей

Прогнозирование биологической активности

Проведенный нами анализ прогнозов биологической активности по программе PASS показал, что синтезированные в работе дитиокислоты четырёхкоординированного атома фосфора и их аммониевые соли могут проявлять потенциальную биологическую активность в качестве акарицидов, инсектицидов, антимутагенов и ингибиторов ферментов.

Генотоксические эффекты дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот

Установлено, что дитиофосфонаты и бисдитиофосфонаты, синтезированные на основе парацетамола и этамбутола, мутагенной активностью практически не обладают по отношению к *Salmonella typhimurium TA 100*, являются генетически безопасными по отношению к *Salmonella typhimurium TA 100* (рис. 2), десмутагенные эффекты не проявляют и обладают незначительными биоантимутагенными свойствами.

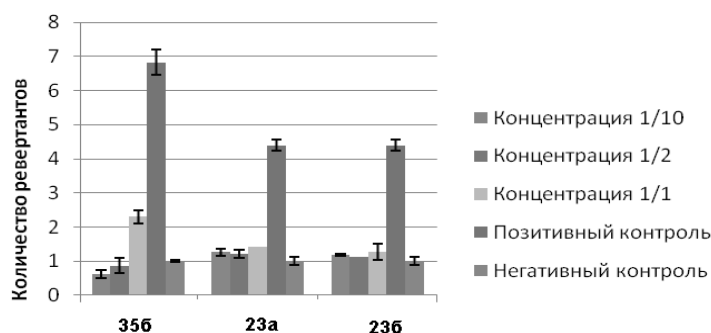


Рис. 2. Генотоксическая активность бисдитиофосфоновых и дитиофосфоновых кислот **356**, **23a** и **236** по отношению к *Salmonella typhimurium TA 100*

Показано, что под действием испытанных соединений уменьшается повреждающее воздействие штатного мутагена на генетический аппарат клеток *Salmonella typhimurium TA 100*. Эти соединения, таким образом, воздействуют на клетку, что она приобретает устойчивость по отношению к мутагену.

Антимикробная активность дитиокислот четырёхкоординированного атома фосфора и их аммониевых солей

Полученные в работе дитиофосфоновые и бисдитиофосфоновые кислоты и их аммониевые соли **10a,б**, **11a,б**, **12a**, **35a**, **35в**, **45a,б** и **47a,б** обладают антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* и грибам рода *Candida*.

ВЫВОДЫ

1. Соотношение изомеров дитиофосфорных кислот, синтезированных при дитиофосфорилировании рацемического (*R,S*)-1-фенилэтанола под действием тетрафосфордекасульфида, равно 1:1. Это соотношение изомеров сохраняется

при получении аммониевых солей с аммиаком и энантиомерно чистым (S)-(-)-1-фенилэтиламинол. В цепочке превращений: энантиомерно чистые (S)-(-)-1-фенилэтанол или (R)-(+)-1-фенилэтанол - О-1-фенилэтил(органил)дитиофосфоновые кислоты - их (S)-1-фенилэтиламмониевые соли - оптическая активность сохраняется.

2. (R,S)-, (S)-(-)- и (R)-(+)-N,N'-Бис(1-фенилэтил)диамидодитиофосфаты и (R,S)-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфонаты, синтезированные в реакциях рацемического (R,S)-1-фенилэтиламина и энантиомерно чистых (S)-(-)- и (R)-(+)-1-фенилэтиламинов с тетрафосфордекасульфидом или 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, имеют структуру диамидодитиофосфорных и амидодитиофосфоновых кислот, а не соответствующих аммониевых солей.

3. Рацемический О-(R,S)-фенилэтил(триметил)силан обладает более низкой реакционной способностью по сравнению с (R,S)-1-фенилэтанолом по отношению к 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам. Соотношение изомеров (S)- и (R)-S-триметилсил-1-фенилэтил(арил)амидодитиофосфонатов, полученных в реакциях энантиомеров N-(S)-(-)-фенилэтиламино(триметил)силана или N-(R)-(+)-фенилэтиламино(триметил)силана с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, составляет 1:1.

4. Гладкое дитиофосфорилирование парацетамола, изопропилидендибензолдиола-4,4', E-пинандиола-3,4 и (2S,3S)-(+)-диметилтартрата 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами открывает путь к новым дитиофосфоновым и бисдитиофосфоновым кислотам с потенциальной биологической активностью, в том числе к оптически активным. 2,4-Диферроцен-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид обладает более низкой реакционной способностью, чем 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфиды в реакциях с дигидрохлоридом этамбутола. Пиридоксин по реакционной способности уступает своим шести- и семичленным ацетонидным производным по отношению к 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам.

5. Оптически активные и рацемические дитиофосфорные, дитиофосфоновые, бис- и тридитиофосфоновые кислоты и их моно- и диаммониевые соли мутагенной активностью не обладают, являются генетически безопасными и проявляют антимикробную активность.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, для размещения материалов кандидатских диссертаций:

1. Nizamov, I.S. Bisdithiophosphonic acids in metal complex formation reactions / I.S. Nizamov, Ye.M. Martiyanov, I.D. Nizamov, A.N. Gataulina, R.A. Cherkasov // Phosphorus, Sulfur, Silicon. - 2008. - V. 183, N 2-3. - P. 594-595.
2. Cherkasov, R.A. Terpene analogues of dithiophosphate pesticides / R.A. Cherkasov, A.V. Sofronov, Ye.M. Martiyanov, I.S. Nizamov, D.A. Terenzhev // Phosphorus,

Sulfur, and Silicon, and the Related Elements. - 2011. - V. 186, N 4. - P. 1003-1004.

3. Низамов, И.С. Рацемические дитиофосфорные кислоты и их аммониевые соли. Синтез и молекулярная структура / И.С. Низамов, **Е.М. Мартьянов**, Л.А. Альметкина, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, Р.А. Черкасов // Вестник Татарского государственного гуманитарно-педагогического университета. - 2011. - № 4 (16). - С. 30-33.
4. Низамов, И.С. Аммониевые соли дитиофосфорной и дитиофосфоновой кислот на основе тимола / И.С. Низамов, Р.Р. Шамилов, **Е.М. Мартьянов**, Л.А. Альметкина, Р.А. Черкасов // Вестник Нижегородского университета. – 2013. - № 2 (1). - С. 91-94.
5. Низамов, И.С. Дитиофосфорилирование рацемического и энантиомерно чистого триметил-N-(1-фенилэтил)силанаминов / И.С. Низамов, **Е.М. Мартьянов**, И.Д. Низамов, А.Р. Нурмухаметов, Р.А. Черкасов // Журн. орг. химии. - 2013. - Т. 49, № 4. - С. 543-546.

Материалы конференций:

6. **Мартьянов, Е.М.** Дитиофосфорные и дитиофосфоновые кислоты и их производные с асимметрическими центрами / Е.М. Мартьянов, Н.Г. Аксенов, Л.А. Альметкина, И.С. Низамов // Современная химия: интеграция науки, образования и экологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Казань, 11-12 декабря 2009. – С. 34-35.
7. Batyeva, E.S. Dithiophosphoric and aryldithiophosphonic acids and their ammonium salts containing chiral centres / I.S. Nizamov, **Ye.M. Martianov**, L.A. Almetkina, D.A. Terenzhev, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov // 24th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur // Book of Abstracts. - Florence, July 25-30. - 2010. - PA-30. - P.114.
8. Nizamov, I.S. Phosphorylated monotepenes and tartrates / I.S. Nizamov, O.V. Bolshakova, L.A. Almetkina, A.V. Sofronov, G.T. Gabdullina, **Ye.M. Martianov**, V.A. Alfonsov, R.A. Cherkasov // Международная конференция. Первый кластер конференций ChemWasteChem: Тез. докл. - С.-Петербург. - 14-18 июня 2010. - С. 119.
9. Almetkina, L.A. Novel biologically active tetracoordinated phosphorus thioacids and their derivatives with chiral centres / L.A. Almetkina, G.T. Gabdullina, **Ye.M. Martianov**, I.S. Nizamov, A.V. Sofronov, R.A. Cherkasov // International conference “Renewable wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine”: Book of abstracts. - Saint-Petersburg. - June 21-24, 2011. - P. 13-14.
10. Nizamov, I.S. Thiophosphorylated derivatives of natural diols and triols / I.S. Nizamov, **Ye.M. Martianov**, L.A. Almetkina, G.T. Gabdullina, D.A. Terenzhev, R.A. Cherkasov // International conference “Renewable wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine”: Book of abstracts. - Saint-Petersburg. - June 21-24, 2011. - P. 152-153.

11. **Martianov, Ye.M.** Phenylethanol, phenylethyl amines and aminosilanes containing chiral centres in thiophosphorilation reactions / Ye.M. Martianov, L.A. Almetkina, I.S. Nizamov, R.A. Cherkasov, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov // International congress on organic chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds: Book of abstracts. - Kazan. - September 18-23, 2011. - P. 93.
12. Almetkina, L.A. Monoterpenes, tartrates, hydroxyphenols, alcohols and amines with chiral centers in thiophosphorilation reactions / L.A. Almetkina, I.S. Nizamov, **Ye.M. Martianov**, G.T. Gabdullina, R.A. Cherkasov // International congress on organic chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds: Book of abstracts. - Kazan. - September 18-23, 2011. - P. 419.
13. **Мартьянов, Е.М.** Тиофосфорилирование многоатомных спиртов и витаминов / Ye.M. Martianov, Е.Н. Никитин, Л.А. Альметкина, И.С. Низамов // X Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. - Казань, КФУ. - 28-29 марта 2011. - С. 60.
14. **Мартьянов, Е.М.** Дитиофосфорные и арилдитиофосфоновые кислоты и их аммониевые соли с хиральными центрами. Синтез и антимикробная активность / Е.М. Мартьянов, Л.А. Альметкина, И.С. Низамов, Р.А. Черкасов // III Региональная научно-практическая конференция «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений»: Материалы конференции. - Казань, КГМУ. - 24 мая 2011. - С. 51.
15. **Мартьянов, Е.М.** 2,4-Диферроценил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид в реакциях тиофосфорилирования спиртов и диолов / Е.М. Мартьянов, Л.А. Альметкина, Р.Р. Шамилов, И.С. Низамов, Р.А. Черкасов // XI Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. - Казань, КФУ. - 17 мая 2012. - С. 41.
16. Низамов, И.С. Дитиофосфорные кислоты и их производные на основе терпенов / И.С. Низамов, Г.Р. Сабирзянова, **Е.М. Мартьянов**, Г.Т. Габдуллина, Л.А. Альметкина, Р.А. Черкасов // V Всероссийская конференция «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья»: Материалы конференции. - Барнаул, Алтайский государственный университет. - 24-26 апреля 2012. - С. 177.
17. Cherkasov, R.A. Thiophosphorylation of pharmacophoric phenols, diols and triols / R.A. Cherkasov, I.S. Nizamov, **Ye.M. Martianov**, L.A. Almetkina, Ye.N. Nikitin, R.R. Shamilov / 19-th International conference on phosphorus chemistry: Book of abstracts. - Rotterdam, Netherlands, VU University. - 8-12 July 2012. - Poster 21.